

訂正版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21613 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 323/00 // 319/12, C07B 61/00, A61K 31/365, A61P 35/00, 3/10, 3/04, 37/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06399
- (22) 国際出願日: 2000年9月20日 (20.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/265732 1999年9月20日 (20.09.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).
- (71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊幹夫 (WATANABE, Mikio) [JP/JP]; 〒257-0002 神奈川県秦野市鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 高野二郎 (TAKANO, Jiro) [JP/JP]; 〒259-1322 神奈川県秦野市渋沢1107-11 Kanagawa (JP). 石原良美 (ISHIHARA, [続乗有])

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYCLIC LACTIC ACID OLIGOMERS

(54) 発明の名称: 環状乳酸オリゴマーの製造方法

(57) Abstract: A process for the preparation of cyclic lactic acid oligomers, which comprises (i) the first heating step of condensing lactic acid through dehydration by heating under such conditions of pressure and temperature that by-product water can be distilled away while avoiding the distillation-off of lactide, and (ii) the second heating step of lowering the pressure of the resulting reaction system to 100mmHg or below at a temperature higher than that of the first step under such conditions of pressure and temperature that by-product water can be distilled away while avoiding the distillation-off of lactide, and further continuing the reaction under the resulting lowered pressure by heating to form a condensate of lactic acid; and cyclic lactic acid oligomers prepared by the process.

(57) 要約:

本発明によれば、(i)乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程;及び
(ii)該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、
を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。

WO 01/21613 A1



Yoshimi) [JP/JP]; 〒243-0035 神奈川県厚木市愛甲
891-4 グリーンウインズⅡ-202 Kanagawa (JP). 村上
正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京
都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703
Kyoto (JP).

AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(74) 代理人: 今村正純, 外(TMAMURA, Masazumi et al.);
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル
5階 Tokyo (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(48) この訂正版の公開日:

2001 年7月5日

(15) 訂正情報:

PCTガゼット セクションⅡの No.27/2001 (2001 年7月
5日)を参照

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21613 A1

(51) 国際特許分類: C07D 323/00 // 319/12, C07B 61/00,
A61K 31/365, A61P 35/00, 3/10, 3/04, 37/04

尾町995 Kyoto (JP). 東海教育産業株式会社 (TOKAI
EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [/].

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06399

(71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会
社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD)
[JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kana-
gawa (JP).

(22) 国際出願日: 2000年9月20日 (20.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/265732 1999年9月20日 (20.09.1999) JP

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊幹夫
(WATANABE, Mikio) [JP/JP]; 〒257-0002 神奈川県
秦野市鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 高野二郎
(TAKANO, Jiro) [JP/JP]; 〒259-1322 神奈川県秦野市
渋沢1107-11 Kanagawa (JP). 石原良美 (ISHIHARA,
Yoshimi) [JP/JP]; 〒243-0035 神奈川県厚木市愛甲
891-4 グリーンウィンズⅡ-202 Kanagawa (JP). 村上
正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYCLIC LACTIC ACID OLIGOMERS

(54) 発明の名称: 環状乳酸オリゴマーの製造方法

(57) Abstract: A process for the preparation of cyclic lactic acid oligomers, which comprises (i) the first heating step of condensing lactic acid through dehydration by heating under such conditions of pressure and temperature that by-product water can be distilled away while avoiding the distillation-off of lactide, and (ii) the second heating step of lowering the pressure of the resulting reaction system to 100mmHg or below at a temperature higher than that of the first step under such conditions of pressure and temperature that by-product water can be distilled away while avoiding the distillation-off of lactide, and further continuing the reaction under the resulting lowered pressure by heating to form a condensate of lactic acid; and cyclic lactic acid oligomers prepared by the process.

(57) 要約:

本発明によれば、(i)乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程;及び

(ii)該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。

WO 01/21613 A1



都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703
Kyoto (JP).

(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.);
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル
5階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

環状乳酸オリゴマーの製造方法

技術分野

本発明は、乳酸を原料とする環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーに関するものである。

背景技術

乳酸を減圧下で脱水縮合反応させることにより乳酸オリゴマーを製造する方法は知られている。この方法では、得られる乳酸オリゴマーには、鎖状オリゴマーと環状オリゴマーの両方が含まれる。

一方、環状オリゴマーを得るために、乳酸を脱水縮合反応させる際に、先ず、常圧下145℃で3時間加熱した後150 mmHgに減圧して3時間加熱し、次いで3 mmHgの圧力で185℃で1.5時間加熱する方法が知られている（特開平9-227383号公報）。

しかしながら、この方法の場合、環状オリゴマーの生成収率が未だ低く、その収率の向上の点で改良の余地を残していた。

発明の開示

本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを高収率で製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。

本発明者は、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような一定の圧力条件及び温度条件下において乳酸を脱水縮合反応させることにより、環状乳酸オリゴマーを高収率で製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

好ましくは、(i)の第1加熱工程は、乳酸を10～760 mmHgの圧力条件下で150℃以下の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程であり、より好ましくは、(i)の第1加熱工程は、乳酸を350～400 mmHgの圧力条件下で120～140℃の範囲の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である。

好ましくは、(ii)の第2加熱工程は、第1加熱工程の反応生成物を145℃以上の温度に加熱し、降圧速度0.5～1 mmHg/分で100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において145℃以上の温度でさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程であり、より好ましくは、(ii)の第2加熱工程は、第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させる間にラクチドの留出を回避しながら副生水を留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である。

好ましくは、本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法はさらに、

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマを生成させる第3加熱工程、を含む。

好ましくは、(iii)の第3加熱工程は、第2加熱工程の反応生成物を0.1～

5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱する工程である。

本発明の特に好ましい態様によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去する第1加熱工程；

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともにラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程；及び

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して鎖状乳酸オリゴマーを環化させ環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

本発明の好ましい実施態様では、実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造され、この場合好ましくは、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は80重量%以上である。

本発明の別の側面によれば、上記した本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供され、好ましくは、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマーが提供される。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得た反応生成物のMSスペクトルを示す。

図2は、実施例1で得た反応生成物のNMRの全体図を示す。

図3は、図2の部分拡大図を示す。

図4は、図2の部分拡大図を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法を詳細に説明する。

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法は、

(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む。

本発明で用いる原料乳酸には、D-乳酸、L-乳酸及びDL-乳酸の何れでもよく、これらを単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。

本発明における第1加熱工程は、乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する工程である。この第1加熱工程の反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドの留去を回避するように圧力及び温度を設定する。

反応圧力は常圧でも減圧でもよく、好ましくは減圧である。反応圧力は具体的には10～760mmHg、好ましくは300～500mmHg、より好ましくは350～400mmHgである。また、反応温度は圧力条件にもよるが、通常は100℃から150℃、好ましくは120～140℃の範囲内である。

第1加熱工程の反応時間は特に限定されないが、通常、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

第1加熱工程の反応により、3～23分子の乳酸の脱水縮合物を主成分とする

反応生成物が生成する。

本発明の方法では、前記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、例えば、145℃以上、好ましくは150℃～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を100mmHg以下、好ましくは10～80mmHg、より好ましくは15～20mmHgの圧力に降下させて、さらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドの留去を回避するような条件で実施する。

本発明者らの研究では、反応圧力を前記範囲（即ち、100mmHg以下）の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるには、5mmHg/分未満に維持することが必要であることが判明した。降圧速度は好ましくは0.25mmHg/分以上5mmHg/分未満であり、より好ましくは0.25mmHg/分以上4mmHg/分以下、さらに好ましくは0.5mmHg/分以上3mmHg/分以下、特に好ましくは0.5mmHg/分以上1mmHg/分以下の範囲である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、5mmHg/分以上の降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が100mmHg以下の圧力まで降下した後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の反応時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られる。第2加熱工程の反応生成物中の全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は通常、70重量%以上であり、例えば、70～80重量%程度である。

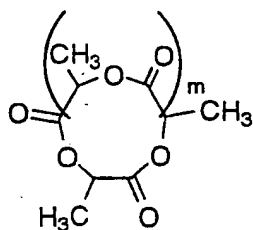
本発明の好ましい実施態様では、前記の第2加熱工程の終了後に、第3加熱工程を実施する。第3加熱工程は、第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力下で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマーを生成させる工程である。

第3加熱工程の反応圧力は、好ましくは0.1～5 mmHg、より好ましくは0.25～5 mmHg、さらに好ましくは0.5～3 mmHg、特に好ましくは0.5～1 mmHgである。第3加熱工程の反応温度は好ましくは145～180℃であり、より好ましくは150～160℃である。

このような圧力及び温度条件下で反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23の環状乳酸オリゴマーが生成される。第3加熱工程の反応生成物中の全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は通常、90重量%以上であり、好ましくは99重量%以上である。

なお、本発明の方法で製造される環状乳酸オリゴマーは以下の化学構造を有することが予想される。



(1)

(式中、mは1～28の整数を示し、好ましくはmは1～19の整数を示す)

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーを選択的に製

造することができる。ここで言う「実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることがない」とは、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上、好ましくは90重量%以上、より好ましくは95重量%以上、特に好ましくは99重量%以上であることを意味する。

本発明は、上記した本発明による環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーにも関する。本発明の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物を製造することができる。ここで言う「実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物」とは、該混合物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上、好ましくは90重量%以上、より好ましくは95重量%以上、特に好ましくは99重量%以上であることを意味する。

本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤等として有用であり、また血糖低下作用を有するため糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。さらに、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬として使用することができ、また、グリコーゲン蓄積促進剤や体力増進剤としても有用である。また、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品等としても有用である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができることは当業者に自明であり、本発明の範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例

実施例 1

(s) - (+) - 乳酸 10.0 g を内容積 100 ml のナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を 350 ~ 400 mmHg に調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で6時間反応を続ける(第1加熱工程)。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150 ~ 160℃に上昇させ、反応圧力を約6時間かけて400 mmHg から徐々に下げ、15 ~ 20 mmHg まで降下させた(降圧速度: 1 mmHg / 分)。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を15 ~ 20 mmHg に保ち、6時間反応を継続した(第2加熱工程)。

次に、圧力を30分かけて1 ~ 3 mmHg にまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた(第3加熱工程)。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3 ~ 21の環状オリゴマー 6.80 g (収率 85%) が得られた。

実施例 1 で得た反応生成物の MS スペクトルを図 1 に示す。また、実施例 1 で得た反応生成物の NMR の全体図を図 2 に、図 2 の一部分の拡大図を図 3 及び図 4 に示す。

実施例 2

(s) - (+) - 乳酸 10.0 g を内容積 100 ml のナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を 760 mmHg に調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で10時間反応を続ける(第1加熱工程)。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150～160℃に上昇させ、反応圧力を約12時間かけて760mmHgから徐々に下げ、15～20mmHgまで降下させた（降圧速度：1mmHg/分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を15～20mmHgに保ち、6時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を30分かけて1～3mmHgにまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3～21の環状オリゴマー6.80g（収率85%）が得られた。

実施例2で得た反応生成物のMSスペクトル及びNMRは実施例1で得た生成物のものと同様であった。

実施例3

(s)-(+) - 乳酸10.0gを内容積100mlのナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を350～400mmHgに調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で6時間反応を続ける（第1加熱工程）。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150～160℃に上昇させ、反応圧力を約5.5時間かけて400mmHgから徐々に下げ、70mmHgまで降下させた（降圧速度：1mmHg/分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を70mmHgに保ち、10時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を70分かけて1～3mmHgにまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3～21の環状オリゴマー6.80g（収率85%）が得られた。

実施例 3 で得た反応生成物の MS スペクトル及び NMR は実施例 1 で得た生成物のものと同様であった。

比較例 1

実施例 1 において、第 2 加熱工程における降圧速度を 5 mmHg/分にした以外は同様にして実験を行ったところ、その降圧操作に際して、ラクチドが副生水とともに留去し、その結果、環状オリゴマーの収率は 60% に低下した。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、乳酸から、触媒を用いることなく、平均重合度 3 ~ 3.0、好ましくは 3 ~ 2.1 の環状乳酸オリゴマーを高収率で製造することができる。また、本発明の製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者の QOL 改善剤、免疫活性化剤、糖尿病治療剤、抗肥満剤、グリコーゲン蓄積促進剤又は体力増進剤としても有用であり、また医薬品としてもみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、並びに飼料添加物などを含む各種の健康食品及び補助食品等としても有用である。

請求の範囲

1. 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法。

2. (i) の第1加熱工程が、乳酸を10～760 mmHgの圧力条件で150℃以下の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

3. (i) の第1加熱工程が、乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である、請求項1又は2に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

4. (ii) の第2加熱工程が、第1加熱工程の反応生成物を145℃以上の温度に加熱し、降圧速度0.5～1 mmHg/分で100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において145℃以上の温度でさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である、請求項1から3の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

5. (ii) の第2加熱工程が、第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させる間にラクチドの留出を回避しながら副生水を留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である、請求項1から4の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

6. さらに、

(iii)該第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力下で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

を含む、請求項1から5の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

7. (iii)の第3加熱工程が、第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱する工程である、請求項6に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

8. 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去する第1加熱工程；

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともにラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程；及び

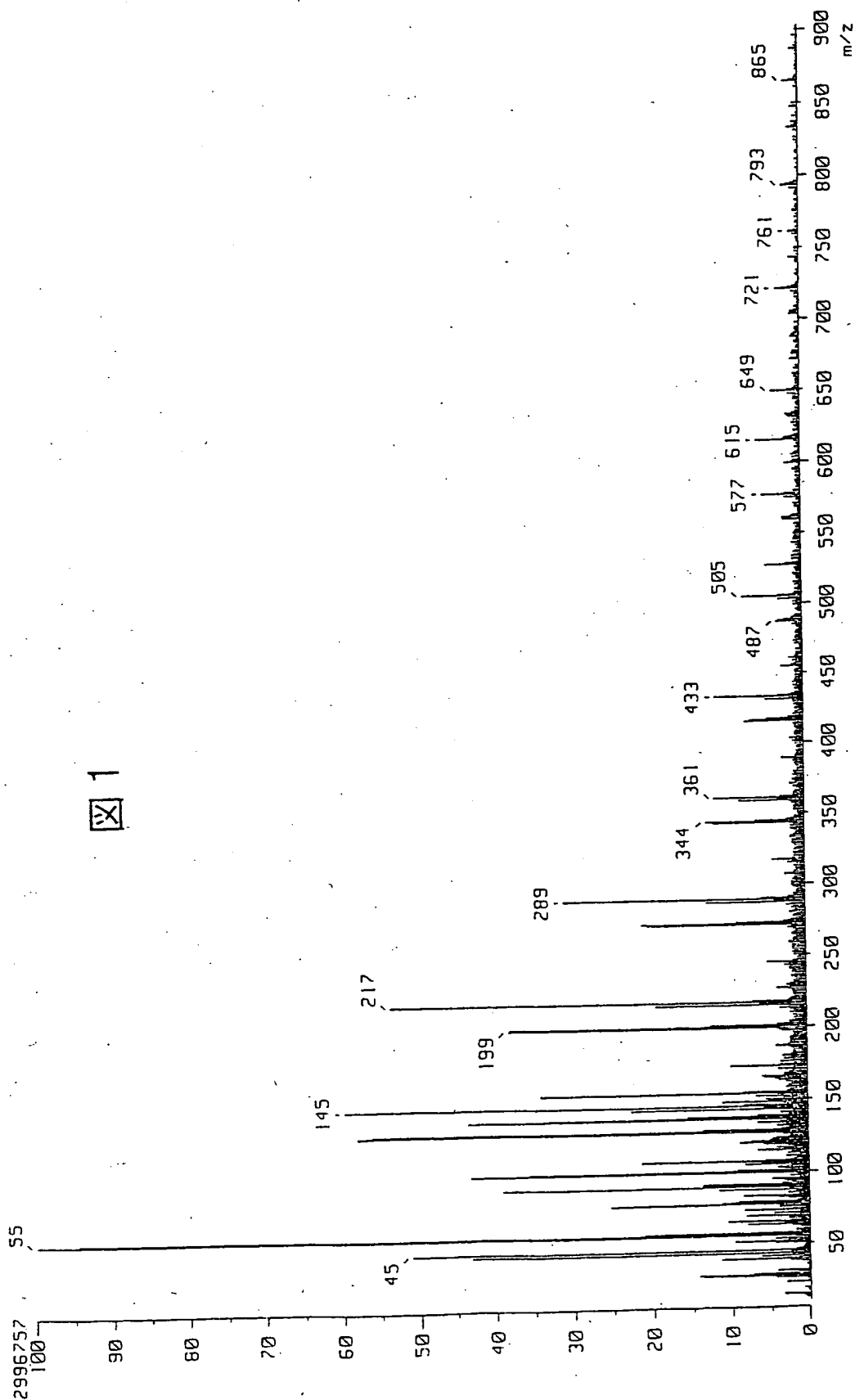
(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して鎖状乳酸オリゴマーを環化させ環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

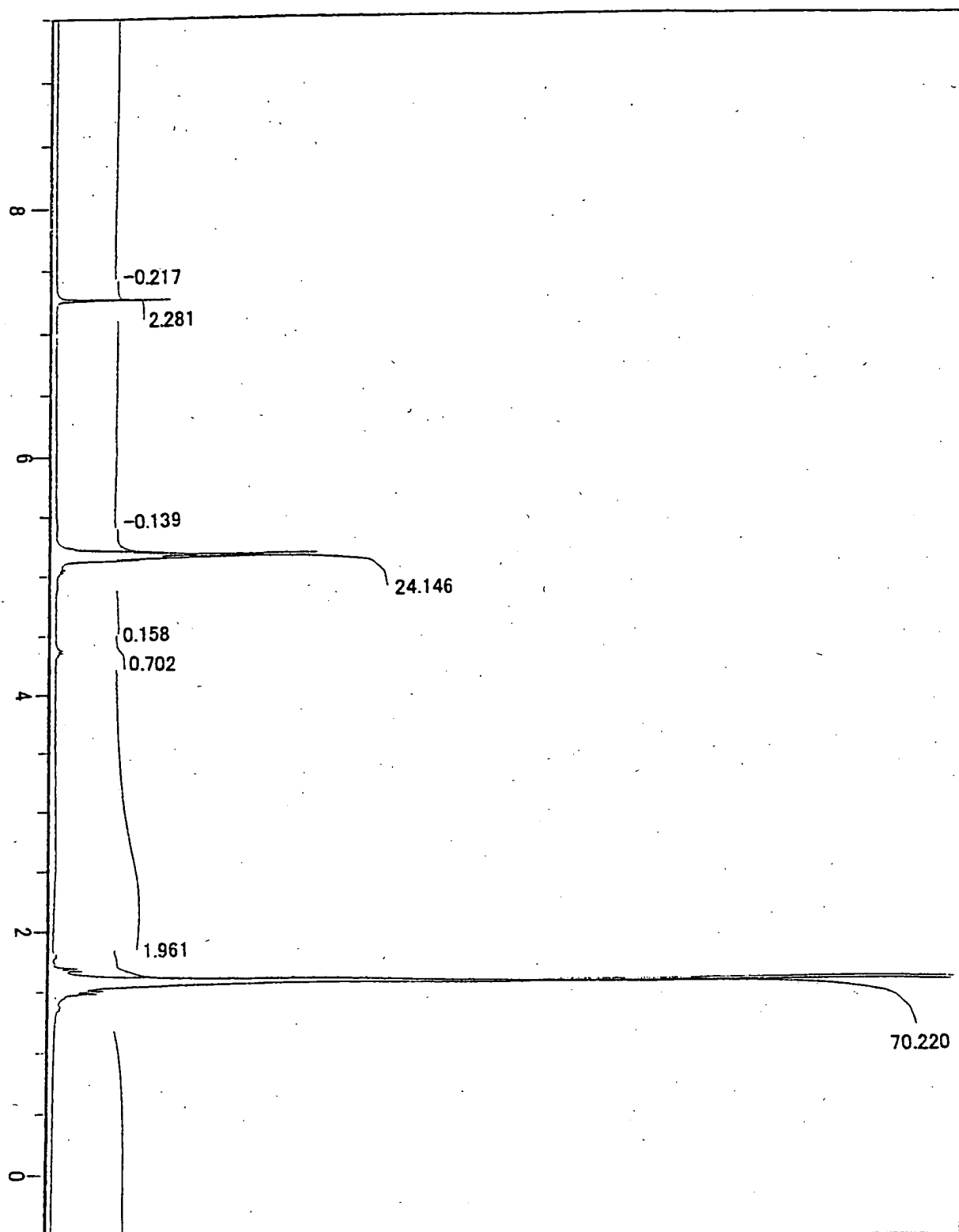
を含む、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

9. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される、請求項1から8の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

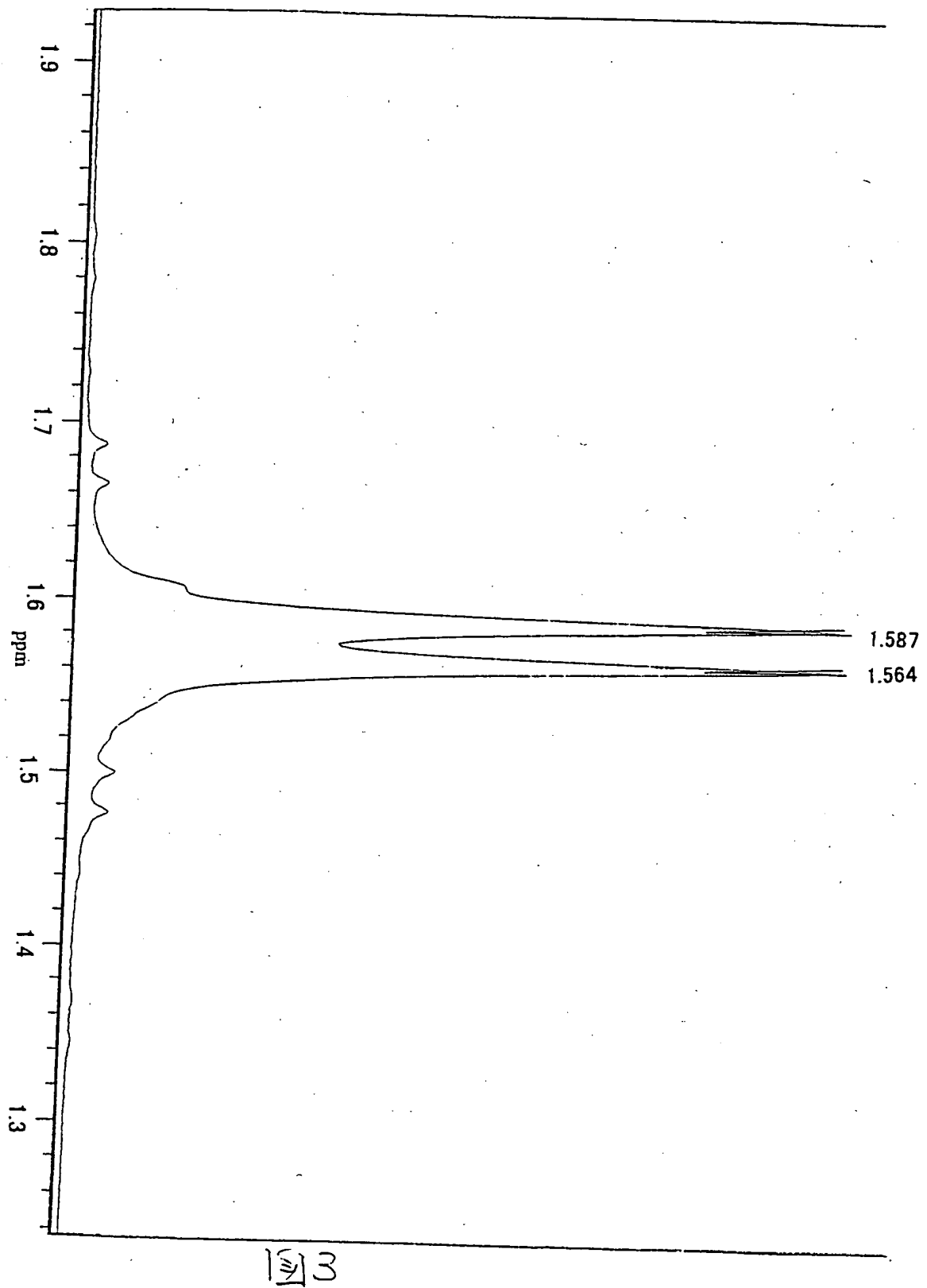
10. 反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上である、請求項1から9の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

11. 請求項1から10の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマー。
12. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない、請求項11に記載の環状乳酸オリゴマー。





12/2



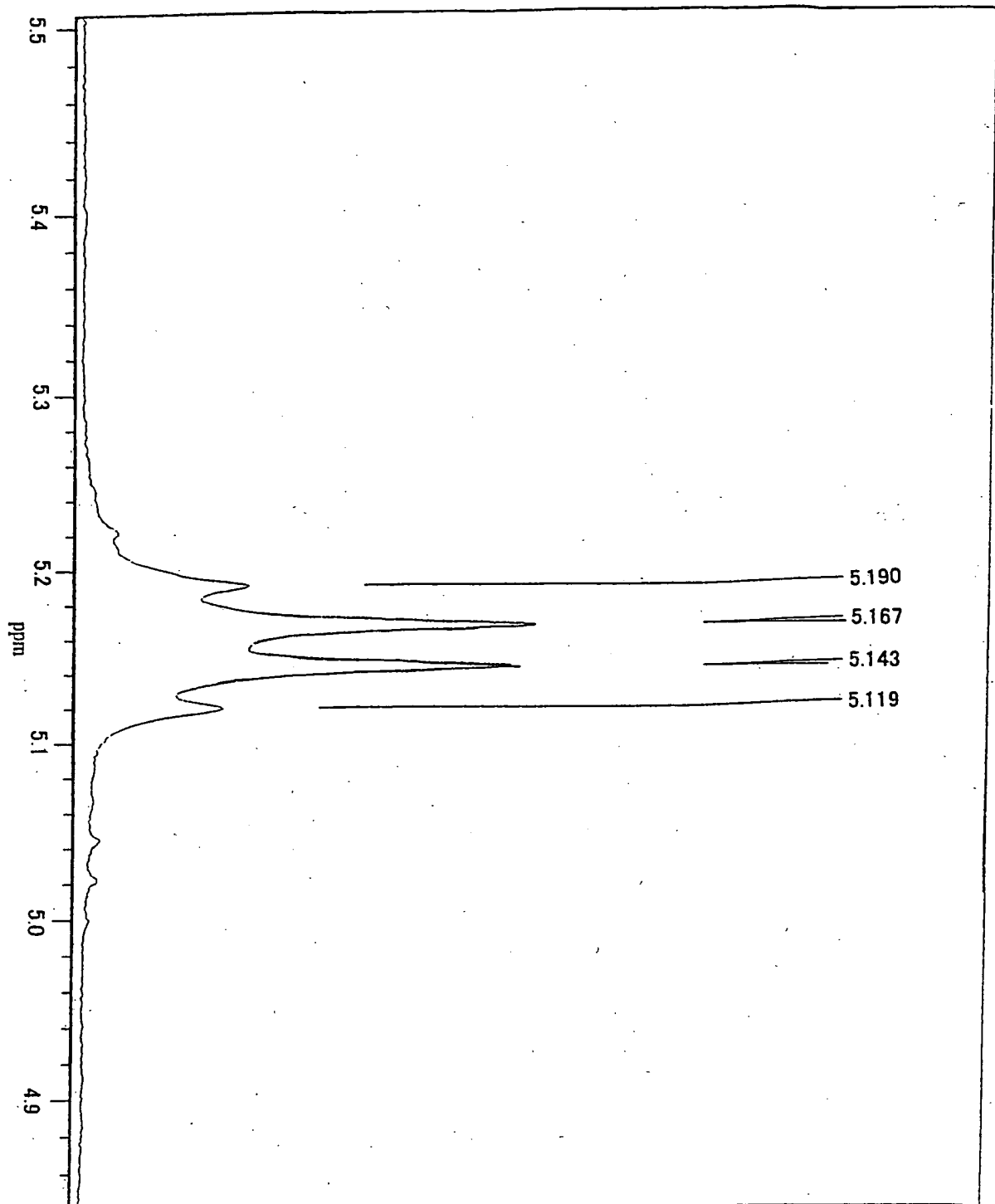


図 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10,
3/04, 37/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D323/00, C07D319/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals), 01 November, 1994 (01.11.94), especially, Claim 4 (Family: none)	11-12
A	EP, 739889, A1 (Huels Aktiengesellschaft), 30 October, 1996 (30.10.96), Full text & DE, 19515888, A & JP, 8-301866, A & US, 5717111, A	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2000 (19.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D323/00, C07D319/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals) 1. 11月. 1994 (01. 11. 94) 特に請求項 4 を参照 ファミリーなし	11-12
A	EP, 739889, A1 (Huels Aktiengesellschaft) 30. 10月. 1996 (30. 10. 96) 文献全体 &DE, 19515888, A &JP, 8-301866, A &US, 5717111, A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 12. 00

国際調査報告の発送日

26. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492